

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BENİCAL COLD® 500 mg/ 30 mg/20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Parasetamol.....500 mg
Psödoefedrin hidroklorür.....30 mg
Dekstrometorfan hidrobromür.....20 mg

Yardımcı maddeler: Laktoz (inek).....120 mg
Sodyum nişasta glikolat.....40 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tabletler, gri-sarı renkli, oval, silindirik, iki yüzü dışbükeydir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Ateş, ağrı ve öksürük, burun akıntısı ve tıkanıklığı ile seyreden soğuk algınlığı ve gribal enfeksiyonların semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

12 yaş ve üzerindeki hastalarda, günde 3 kez 1 tablet kullanılmalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksisite riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir.

Uygulama şekli:

Yeterli miktarda (örn. bir bardak) su ile çiğnenmeden yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonlarında ağır bozukluk olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonlarında ağır bozukluk olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaş ve altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

60 yaşın üzerindeki hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4)

4.3 Kontrendikasyonlar

BENICAL COLD;

- İçeriğinde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyeti,
- Koroner arter hastalığı,
- Epilepsi,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH),
- Bronşiyal astım,
- Solunum yetmezliği ve solunum depresyonu,
- Pnömoni,
- Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh kategorisi >9) /akut hepatit,
- Ağır böbrek fonksiyon bozukluğu,
- Şiddetli hipertansiyon ve taşikardinin eşlik ettiği herhangi bir hastalık durumunda,
- Aynı anda monoamin-oksidad (MOA) inhibitörü, sempatomimetik veya seratonerjik ilaçlarla (ör. bazı antidepressanlar; anorektikler veya son 2 hafta içinde monoamin-oksidad inhibitörü ile) tedavi olan,
- Hereditör yapısal hiperbilirubinemisi (Morbus Moulengracht) olan kişilerde,
- Hipertiroidizmi olanlarda,
- Glokomu olanlarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda,
- Feokromositoması olanlarda
- Mesane boynunda obstrüksiyon
- Piloroduodenal obstrüksiyon
- Stenoz yapan peptik ülser
- Diabetes mellitus olanlarda
- 12 yaş ve altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diyabetikler için bilgiler:

1 film kaplı tablet 2.72 kJ \approx 0.016 “meyve değişkenlik birimi” içerir.

1 meyve değişkenlik birimi= 190 kJ veya 45 kcal’dir.

BENICAL COLD, karaciğer hastalığı, alkolizm ve epilepside veya beyin hasarı bulunan hastalarda zararlı olabilir. Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur. Erişkinlerde günlük dozlarda kronik kullanımı da karaciğer hasarına neden olabilir.

Anemisi olanlarda, akciğer hastalarında, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doktor kontrolü altında dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği (Kreatinin klerensi <10 ml/dakika) halinde, doktorun parasetamol kullanımının yarar/risk oranını dikkatle değerlendirmesi gerekir. Doz ayarlaması yapılmalı ve hasta kesintisiz izlenmelidir.

Bir yıl boyunca günlük terapötik parasetamol dozları alan bir hastada hepatik nekroz ve daha kısa süreli olarak aşırı doz kullanan bir hastada karaciğer hasarı bildirilmiştir. 12-48 saat içinde karaciğer enzimleri yükselebilir, protrombin zamanı uzayabilir. Ancak, klinik semptomlar dozun alınmasından 1-6 gün sonrasına kadar görülmeyebilir.

Hepatotoksiste riskinden ötürü, parasetamol tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda ya da daha uzun süreli kullanılmamalıdır. Önerilenden daha uzun süre kullanılması durumunda, hepatik siroz gibi ciddi hepatik sonuçlara neden olabilir.

Akut yüksek dozda ciddi karaciğer toksisitesine neden olur. Erişkinlerde kronik günlük dozlarda karaciğer hasarına neden olabilir.

Hepatit rahatsızlığı olan veya viral hepatit gibi karaciğeri etkileyen enfeksiyon durumlarında, parasetamol kullanmadan önce doktora danışılmalıdır.

Önceden mevcut hepatik hastalığı bulunan hastalar için, yüksek dozda veya uzun süreli tedaviler esnasında periyodik aralıklarla karaciğer fonksiyon tetkikleri yapmak gerekebilir.

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh kategorisi <9) olan hastalar, parasetamolü dikkatli kullanmalıdır.

Terapötik dozlarda parasetamol uygulanması sırasında serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi yükselebilir.

Yüksek dozlarda parasetamolün uzun süreli kullanılması böbrek ve karaciğer hasarına neden olabilir.

Serebral ateroskleroz

İdiyopatik ortostatik hipotansiyon

Terapötik dozlarda parasetamol ile hepatik oksidatif stresi artıran ve hepatik glutatyon rezervini azaltan ilaçların eşzamanlı kullanımı, alkolizm, sepsis veya diabetes mellitus gibi çeşitli durumlar hepatik toksisite riskinde artışa yol açabilir.

Orta düzeyde alkol ile birlikte eş zamanlı parasetamol alınması, karaciğer toksisitesi riskinde bir artışa yol açabilir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Alkol alan kişilerde hepatotoksiste riski nedeniyle günlük alınan parasetamol dozunun 2000 mg'ı aşmaması gerekir. Alkolik karaciğer hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Genelde özellikle diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kesintisiz parasetamol kullanılması, kalıcı böbrek hasarına ve böbrek yetmezliği riskine (analjezik nefropatisi) yol açabilir.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Seyrek olarak hemolitik anemi vakaları görülebilir.

Gilbert Sendromu olan hastaların parasetamol kullanması, sarılık gibi klinik semptomlara ve daha belirgin hiperbilirubinemiye neden olabilir. Bundan dolayı, bu hastalar parasetamolü dikkatli kullanılmalıdır.

60 yaş üzerindeki hastalarda, hipertansiyonu, kardiyovasküler hastalığı, iskemik kalp hastalığı, aritmisi, veya böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımından kaçınılmalıdır. Kullanılması durumunda 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır. Hipertiroizmi, diabetes mellitusu, glokomu veya prostat hiperplazisi olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Normotansif hastalarda psödoefedrinin görünür hiç bir presör etkisi olmamakla beraber, psödoefedrin hafif-orta şiddette hipertansiyonu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi gözlenmelidir.

Halüsinasyonlar, huzursuzluk, uyku düzensizliği oluştuğunda kesilmelidir.

Uzun süreli kullanımından kaçınılmalıdır. 5 günden uzun süre kullanılmamalıdır. Seyrek olarak psödoefedrin dahil olmak üzere sempatomimetik ilaçlarla posterior geri dönüşlü ansefalopati (PRES)/ geri dönüşlü serebral vazokonstriksiyon sendromu (RCVS) bildirilmiştir. Bildirilen semptomlar ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozukluğudur. Olguların çoğu uygun tedavi ile birkaç günde düzelmiştir. PRES/RCVS belirti ve semptomları gelişmesi halinde psödoefedrin hemen kesilmelidir.

Psödoefedrin ile iskemik kolit bildirimleri olmuştur. Şayet abdominal ağrı, rektal kanama ya da iskemik kolitin diğer semptomları gelişirse, psödoefedrin derhal durdurulmalı ve doktora başvurulmalıdır.

Astım kronik rinit ve kronik ürtikeri olan ve özellikle diğer antienflamatuar ilaçlarla aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Duyarlı kişilerde propifenazon ve parasetamol ilaçlarla nadiren astım krizleri ve anafilaktik şok bildirilmiştir.

Önerilen dozu aşmamalı veya ardı ardına 5 günden daha uzun süre kullanılmamalıdır. Yüksek doz parasetamol ve bu arada uzunca bir süre içerisinde kullanılan toplam dozun yüksek olması, irreversible karaciğer yetersizliğiyle birlikte analjeziklere bağlı nefropati gelişmesine neden olabilir. Hastalar bu ilacı kullanırken, parasetamol içeren daha başka ürünler kullanmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Çok nadir vakalarda ciddi deri reaksiyonları rapor edilmiştir. Cilt kızarıklığı, ürtiker, kabartı veya soyulma durumunda ilaç kullanımı bırakılmalı ve derhal tıbbi yardım alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Parasetamolü ilk kullananlarda veya daha önce kullanım hikayesi olanlarda, kullanımın ilk dozunda veya tekrarlayan dozlarında deride kızarıklık, döküntü veya bir deri reaksiyonu oluşabilmektedir. Bu durumda doktor ile irtibata geçilerek ilacın kullanımının bırakılması veya alternatif bir tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Parasetamol ile deri reaksiyonu gösteren kişi bir daha bu ilacı veya parasetamol içeren başka bir ilacı kullanmamalıdır. Bu durum ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen Steven Johnson Sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) dahil cilt reaksiyonlarına neden olabilmektedir.

İzole vakalarda psödoefedrin içeren ürünlerin kullanımı ile; ciddi bir cilt reaksiyonu olan akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) gözlenebilir. Eğer ateş, eritem veya küçük (generalize) püstüller gibi işaret ve semptomlar gözlenirse, hasta ilacı kullanmayı bırakmalı

ve doktoruna danışmalıdır.

Tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya *Torsades de Pointes* hastalığı bulunanlarda kullanımından kaçınılmalıdır.

Hasta doktor tarafından başka şekilde belirtilmedikçe ağrı kesicilerin düzenli olarak uzun süreli kullanılmaması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Yetersiz beslenme ya da uzun süreli açlık durumunda 4 g'lık günlük dozun aşılması hastaların hepatotoksisite eğilimini artırabilir. Parasetamol içeren diğer ilaçlar ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

3-5 gün içinde yeni semptomların oluşması ya da ağrının ve/veya ateşin azalmaması halinde hastaların parasetamol kullanmaya son vermesi ve bir doktora danışması önerilir.

Perhiz durumunda kullanılmamalıdır.

Solunum güçlüğü durumlarında kullanılmamalıdır.

Monoamin oksidaz inhibitörleri kullanımı sırasında ya da kullanımını takip eden 2 hafta süresince kullanılmamalıdır.

Ameliyat durumunda tedavinin birkaç gün önceden durdurulması önerilir. Halojenli anestetiklerin kullanılması, hipertansif kriz riskini artırır.

Taşikardi veya palpasyon gelişen duyarlı hastalarda, tedavi durdurulmalıdır.

Hematopoitik disfonksiyon durumunda dozun azaltılması ve/veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması gibi önlemler alınmalıdır.

Parasetamol, psödoefedrin hidroklorür ve dekstrometorfan hidrobromür içeren diğer ilaçların BENİCAL COLD Film Kaplı Tablet ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün doz başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Parasetamol:

Propantelin gibi mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar, parasetamolün yavaş emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha geç ortaya çıkmasına neden olabilir.

Metoklopramid ve domperidon gibi mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar, parasetamolün daha hızlı emilmesine ve dolayısıyla parasetamolün etkisinin daha hızlı başlamasına neden olabilir.

Kolestiramin kullanımı ile parasetamol absorpsiyonu düşer. Bu nedenle maksimum analjesik etki

için 1 saat içerisinde iki ilaç aynı anda kullanılmamalıdır.

Bazı hipnotikler ve antiepileptik ilaçlar (glutetimid, fenobarbital, fenitoin, karbamezapin vb.) veya rifampisin gibi karaciğerde hepatik mikrozomal enzim induksiyonuna sebep olan ilaçların tek başına kullanıldığında zararsız olan parasetamol dozlarıyla eşzamanlı kullanımı karaciğer hasarına yol açabilir. Aşırı alkol tüketimi halinde, terapötik dozlarda bile parasetamol alınması da karaciğer hasarına neden olabilir.

Parasetamolün kloramfenikol ile kombinasyon halinde kullanılması, kloramfenikolün yarılanma ömrünü uzatabilir ve dolayısıyla bu ilacın toksiste riskini arttırabilir.

Parasetamol (veya metabolitleri), K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörü sentezinde rol oynayan enzimler ile etkileşir. Parasetamol ile varfarin veya kumarin türevleri arasındaki etkileşimler “uluslararası normalleştirilmiş oran” (International Normalized Ratio, INR) değerinde ve kanama riskinde bir artışa neden olabilir. Bundan dolayı oral antikoagülan kullanan hastalar, tıbbi denetim ve kontrol almadan uzun süreli parasetamol kullanmamalıdır.

Varfarin ve diğer kumarinlerin antikoagülan etkisi uzun süreli parasetamol kullanımında artarak kanama riskine yol açabilir; kısa süreli kullanımda belirgin etki beklenmez.

5-Hidroksitriptamin (serotonin) tip 3 reseptör antagonistleri olan tropisetron ve granisetron farmakodinamik etkileşim ile parasetamolün analjezik etkisini tamamen baskılayabilir.

Parasetamol ve azidotimin (AZT-zidovudin) eşzamanlı kullanılması nötropeni eğilimini artırır. Bu nedenle tıbbi tavsiye olmadıkça, parasetamol AZT ile birlikte alınmamalıdır.

Birden fazla ağrı kesiciyle kombinasyon tedavisinden kaçınılması önerilmektedir. Bunun hastaya ekstra bir fayda sağladığını gösteren çok az kanıt vardır ve genelde istenmeyen etkilerde artışa yol açar.

St. John's Wort (Hypericum perforatum- sarı kantaron) parasetamolün kan düzeylerini azaltabilir.

Besinler ile birlikte alındığında parasetamolün emilim hızı azalabilir.

Doz aşımında parasetamol karaciğerde yarabiyeti risk taşır ve parasetamolün toksisitesi; karaciğerde toksik etki yaratabilecek diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında, kronik alkolizmde veya aç kalmış hastalarda artabilir.

Psödoefedrin

Psödoefedrinin hafif semptomimetik özellikleri, diğer semptomimetik ilaçların santral sinir sistemi (SSS)'ni uyarıcı etkisini arttırabilir. BENİCAL COLD ile klasik MAO inhibitörleri, semptomimetik ilaçlar ve bazı seratonerjik ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Trisiklik antidepresanlar, iştah bastırıcı ilaçlar, semptomimetik ajanlar (dekonjestanlar, iştah bastırıcılar ve amfetamin benzeri psikostimülanlar gibi) ve semptomimetik aminlerin katabolizmasını etkileyen monoamin oksidaz inhibitörleri ile beraber kullanılması bazen kan basıncının yükselmesine sebebiyet verebilir. Psödoefedrin içermesinden dolayı BENİCAL COLD, bretilyum, betanidin, guanetidin, debrizokin, metildopa, alfa ve beta adrenerjik blokör ilaçlar gibi sempatik aktiviteyi engelleyen hipotansif ilaçların etkisini kısmen tersine

çevirir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Kardiyak glikozidler disritmi riskine, ergo alkoloitleri ise ergotizm riskine sebep olabilir.

Dekstrometorfan

İlaç-İlaç Etkileşimleri

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri

MAO inhibitörleriyle eş zamanlı kullanım; mide bulantısı, koma, hipotansiyon, bacaklarda titreme, kas spazmları ve hiperpireksiyi içeren semptomlarla seyreden serotonin sendromu riskindeki artıştan dolayı kontrendikedir ve kalp krizi veya ölüme neden olabilir.

(İlaç örnekleri: Klorjilin, iproniazid, izokarboksazid, linezolid, moklobemid, nialamid, parjilin, fenelzin, prokarbazin, rasajilin, selejilin, toloksaton, tranilsipromin).

MAO inhibitörleri ile tedavi gören kişilerde BENICAL COLD kullanımını için ilaç kesildikten sonra en az 7 ile 14 gün geçmesi gerekir.

Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

SSRI'lerle eş zamanlı kullanım; mide bulantısı, koma, hipotansiyon, bacaklarda titreme, kas spazmları ve hiperpireksiyi içeren semptomlarla seyreden serotonin sendromu riskindeki artıştan dolayı kontrendikedir ve kalp krizi veya ölüme neden olabilir (ilaç örnekleri: Paroksetin, fluoksetin, sertraline, sibutramin).

CYP2D6 inhibitörleri

Dekstrometorfan ve CYP2D6'yı inhibe ettiği bilinen ilaçların birlikte uygulanması, yüksek dekstrometorfan konsantrasyonlarına neden olabilir (inhibitör olduğu bilinen ilaç örnekleri: kinidin, paroksetin, haloperidol, paroksetin, fluoksetin).

Mukolitik ajan

Asetilsistein veya guaifenesin gibi mukolitik ajanlarla eş zamanlı uygulama salgı azalmasına neden olabilir.

SSS depresanları (ör. hipnotikler, sedatifler, sakinleştiriciler, anti-anksiyete ajanları)

Dekstrometorfanla birlikte kullanıldığında bu ajanların etkileri artabilir. Siklopropan, halojen ya da benzeri halojenli analjezik maddelerde ameliyata girecek hastalarda kullanımdan kaçınılmalıdır.

Dekstrometorfan, penisilin, tetrasiklin, salisilat ve yüksek oranda sodyum ve potasyum iyodür ile geçimsizdir.

İlaç-Gıda Etkileşimi

Greyfurt Suyu

Greyfurt suyu tüketimi dekstrometorfanın biyoyararlanımını, absorpsiyonunu ve atılmasını artırabilir. Kişinin metabolik fenotipindeki farklılıklar bu etkileşimin kapsamını etkiler.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İlaç kullanıldığı sürece gebelikten korunmak için gerekli önlemler alınmalıdır.

Gebelik dönemi

BENICAL COLD, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve / veya embriyonal / fetal gelişim ve / veya doğum ve / veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İlaç, ancak sağlayacağı yararın fetüs üzerindeki olası riskten daha ön planda olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Parasetamol ve psödoefedrin anne sütüne geçer. Parasetamolün anne sütündeki konsantrasyonu, annenin plazmasındaki anlık konsantrasyonuna benzerdir. Ancak, emen çocuk için sakıncaları bilinmemektedir. Dekstrometorfan ve metaboliti olan dekstorfan anne sütüne çok az miktarda geçer. Ancak, emzirme döneminde BENICAL COLD kullanılması önerilmez.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Siklooksijenaz/prostoglandin sentezini inhibe eden ilaçların, ovülasyon üzerine etki ederek kadın fertilitesine zarar verdiği üzerine limitli kanıt vardır. Bu durum tedavinin sonlandırılması ile düzelir. Parasetamol prostoglandin sentezini inhibe ettiğinden, fertilitayı inhibe etmesi olasıdır ancak bu durum ortaya konmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Reaksiyon yeteneğini etkileyebileceği için uzun süreli parasetamol kullanımı halinde veya ilacın alkol ile birlikte kullanılması halinde araç-makine kullanımı ve/veya dikkat gerektiren işlerin yapılması sakıncalı olabilir. Bu konuda hasta uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Listelenen istenmeyen etkiler spontan raporlara dayanmaktadır. Spontan olarak rapor edilen vaka hacmi, gerçek sıklık bilgisini doğru bir şekilde temsil etmemektedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Parasetamol

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Çok miktarda alındığında anemi, methemoglobinemi, uzun süreli kullanımda hemolitik anemiye bağlı trombositopeni, trombositopenik purpura, lökopeni, nötropeni ve pansitopeni gibi kan sayımı değişiklikleri

Bu yan etkiler parasetamol ile neden sonuç ilişkisi içinde değildir.

Çok seyrek: Agranulositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar, anafilaktik reaksiyon veya anafilaktik şok

Çok seyrek: Lyell sendromu,

Bilinmiyor: Bronkospazm, pozitif alerji testi, immün trombositopeni

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, somnolans, parastezi

Bilinmiyor: Santral sinir sistemi stimülasyonu, ensefalopati, insomnia, tremor

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyon belirtileri

Seyrek: Bronkospazm ve analjezik astım sendromuna bağlı gözlenen astım,

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi, flatulans, karın ağrısı, konstipasyon

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama

Seyrek: İshal

Hepatobilier hastalıklar

Seyrek: Çok miktarda alındığında hepatik bozukluk

Bilinmiyor: Karaciğer bozukluğu, hepatit, doza bağlı karaciğer yetmezliği, karaciğer nekrozu (ölümle sonuçlanan).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, alerjik ödem ve anjiyoödem, akut generalize eksantematöz püstülozis, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (fatal sonuçlar dahil)

Çok seyrek: Ciddi deri reaksiyonları

Bilinmiyor: Kızarıklık

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Parasetamolün terapötik dozlarını takiben nefrotoksik etkileri yaygın değildir. Uzun süreli uygulamada papiler nekroz bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Özellikle doz aşımı durumunda böbrek hasarı

Dekstrometorfan

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: İlgili laboratuvar ve klinik belirtilerle aşırı hassasiyet ve anafilaktik reaksiyon astım sendromu, potansiyel olarak cildi, solunum yollarını, gastrointestinal kanalı ve kardiyovasküler sistemi etkileyen ve döküntü, ürtiker, ödem, prurit ve kardiy-respiratuvar distres dahil hafif ila orta düzey reaksiyonları içerir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştahsızlık

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Uykusuzluk, anksiyete, sinirlilik, halüsinasyonlar (özellikle çocuklarda)

Bilinmiyor: Önerildiği gibi kullanıldığında görsel halüsinasyon ve konfüzyon meydana gelebilir. Aşırı doz kullanımda çok daha belirgin advers etkiler görülür.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Sersemlik, uyuşukluk

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Hipertansiyon, aritmi

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, mide ağrısı, kabızlık, diyare

Bilinmiyor: kusma, abdominal rahatsızlık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Burunda kuruluk, döküntü, ürtiker, prurit, eritem, alerjik dermatit.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: İdrar yapmada zorluk (daha çok prostat hipertrofinde)

Psödoefedrin

Endokrin hastalıkları:

Bilinmiyor: Tiroid bezinin aktivitesinde hafif bir artış, hepatik enzim artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Sinirlilik, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Yorgunluk, telaş hali, ajitasyon

Seyrek: Halüsinasyon (özellikle çocuklarda) paranoid delüzyon, huzursuzluk, eksitabilite

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik, uyku bozuklukları, baş dönmesi, baş ağrısı, huzursuzluk, uykusuzluk, midriyasis, kas zayıflığı ve tremorlar

Bilinmiyor: İrritabilite, anksiyete

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi, hipertansiyon, diğer kardiyak disritmiler, prekardiyal ağrı, palpasyonlar, ventriküler aritmi

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Kan basıncı artışı*

*Sistolik kan basıncı artışı gözlenmiştir. Terapötik dozlarda psödoefedrinin kan basıncı üzerindeki etkisi klinik olarak anlamlı değildir.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Ağız kuruluğu, mide sorunları, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: İritasyonlu veya iritasyonsuz deri döküntüleri, hipersensitivite reaksiyonları, diğer semptomimetiklerle çapraz reaksiyon, alerjik dermatit**

*Pazarlama sonrası deneyimlerde; psödoefedrin içeren ürünlerin kullanımı ile; ciddi bir cilt reaksiyonu olan akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP) izole vakalarda raporlanmıştır.

**Psödoefedrin kullanımı ardından bronkospazm, anjiyoödem gibi sistemik belirtileri olan/olmayan çeşitli deri reaksiyonları bildirilmiştir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Dizüri, erkek hastalarda üriner retansiyon (önceden mevcut bir prostatik büyüme bu durumu hazırlayıcı bir faktör olabilir).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz alınması halinde derhal doktor ile temasa geçilmelidir: Hızlı tıbbi müdahale, herhangi bir işaret ve/veya semptom olmasa dahi hem çocuklar, hem de yetişkinler için kritiktir.

Akut toksisite:

Akut intoksikasyonun en önemli etkisi, reaktif parasetamol metabolitlerinin karaciğer hücresi proteinlerine bağlanmasından kaynaklanan hepatoselüler hasar olan hepatotoksisitedir. Terapötik dozlarda, bu metabolitler glutatyon tarafından bağlanarak toksik olmayan konjugatlar oluşturur. Masif aşırı doz durumunda, karaciğerin SH donörleri (glutatyon oluşumunu teşvik eden) deposu tükenir; toksik metabolitler birikir ve karaciğer hücre nekrozu gelişerek karaciğer fonksiyonunda bozulmaya ve giderek hepatik komaya kadar ilerler. Renal tübüler nekroz sonucunda böbrek hasarı da bağımsız olarak açıklanmıştır.

Belirli ilaçları alan veya alkol kullanan ya da ciddi ölçüde yetersiz beslenen hastalarda aşırı doz eşiği düşebilir.

Kronik toksisite:

Kronik toksisite çeşitli karaciğer bozukluklarını içerir (bkz. İntoksikasyon semptomları). Parasetamol ile ilgili kronik toksisite ve özellikle nefrotoksisiteye ilişkin veriler tartışmalıdır. Kronik alım sonucunda periferik kan hücresi sayımı üzerindeki olası etkilere dikkat edilmelidir.

İntoksikasyon semptomları

Akut intoksikasyon başlangıcı mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, terleme ve genel kırgınlıkla karakterizedir. Hastanın durumu 24 - 48 saat içinde düzelebilsede, semptomlar tamamen kaybolmayabilir.

Karaciğer hızla büyür, transaminazlar ve bilirubin düzeyleri artar, protrombin zamanı patolojik hale gelir, idrar çıkışı azalır ve hafif azotemi gelişebilir. Akut ve/veya kronik aşırı doz durumunda hipokalemi ve metabolik asidoz da (laktik asidoz dahil) gelişebilir. 3 - 5 gün sonra sık görülen klinik belirtiler sarılık, ateş, fetor hepaticus, hemorajik diyatez, hipoglisemi ve karaciğer yetmezliğidir. Karaciğer yetmezliği hepatic ensefalopatinin tüm evrelerine, serebral ödeme ilerleyebilir ve ölüme neden olabilir.

Bel ağrısı, hematüri ve proteinüri gibi belirtilerin kuvvetle düşündürdüğü akut tübüler nekrozla birlikte akut böbrek yetmezliği şiddetli karaciğer hasarı olmasa dahi gelişebilir.

İntoksikasyon tedavisi

Genel olarak hayati belirtiler, laboratuvar bulguları ve dolaşım durumunun yakından izlenmesini içeren yoğun tıbbi bakım başlatılmalıdır. Halihazırda Parasetamol intoksikasyonundan şüpheleniliyorsa, reaktif metabolitleri konjuge ederek normal detoksifikasyona yardımcı olan SH grubu donörlerin (ör. metiyonin, sisteamin veya N-asetilsistein) ilaç alındıktan sonra 10 saat içinde intravenöz yolla uygulanması faydalı olacaktır. N-asetilsistein, alımdan sonra 48 saate kadar belirli bir derecede koruyucu olabilir. İlk altı saat içinde gastrik lavaj faydalıdır. Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon maddenin eliminasyonunu destekler. Parasetamol plazma konsantrasyonunun kontrol edilmesi tavsiye edilir.

Psödoefedrin:

Semptomlar: Psödoefedrinin doz aşımında eksitasyon, huzursuzluk, halüsinasyon, hipertansiyon ve aritmi gibi merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem semptomları ortaya çıkabilir. Şiddetli olgularda psikoz, konvülsiyon, koma ve hipertansif kriz gelişebilir. Potasyumun hücre dışından hücre içine kayması nedeniyle serum potasyum düzeyi düşebilir.

Tedavi: Solunum destekleyici ve koruyucu ve konvülsiyonları kontrol edici önlemler alınmalıdır. Endike olduğu takdirde gastrik lavaj uygulanmalıdır. Mesane kateterizasyonu gerekebilir. Beta blokörler kardiyovasküler komplikasyonları ve hipokalemiyi düzeltebilir. İstenirse, psödoefedrin atılımının hızlandırılması için asit diürezisi veya diyaliz yapılabilir.

Dekstrometorfan

Semptomlar: Dekstrometorfan doz aşımı yan etkiler bölümünde liste halinde sunulana benzer etkilere neden olabilir. Çok fazla aşırı dozu takiben ek semptom olarak eksitasyon, zihinsel karışıklık, yorgunluk, sinirlilik ve huzursuzluk, sersemlik, ataksi, distoni, halüsinasyonlar, psikoz ve solunum baskılanması görülebilir.

Tedavi: Özel bir dekstrometorfan antagonisti olarak nalokson çocuklarda başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

Yoksunluk semptomları

Klinik çalışmalar dekstrometorfanın, kısa bir süre yüksek deneysel dozlarda kullanıldığında dahi fiziksel bağımlılık ya da tolerans artışına bağlı gelişen etki kaybı yaratmadığını veya yoksunluk semptomlarına neden olmadığını doğrulamaktadır. Ancak günlük, uzun süreli kullanımla tolerans ve fiziksel bağımlılık gelişebilir. Dekstrometorfan için hafif yoksunluk semptomları belgelenmiştir ve bunlar arasında huzursuzluk, kas veya kemik ağrıları, insomnia, diyare, kusma ve soğuk basması yer almaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer öksürük ve soğuk algınlığı preparatları
ATC Kodu: R05X

Parasetamol

Analjezik ve antipiretik etkilere sahiptir. Parasetamolün kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Parasetamol bir para-aminofenol türevidir. Analjezik ve antipiretik etkisinin yanı sıra zayıf antiinflamatuvar etkisi vardır. Analjezik etkisini esas olarak SSS üzerinde prostaglandin sentezini inhibe ederek, ayrıca, periferik olarak ağrı impulslarının oluşumunu bloke ederek gösterir. Antipiretik etkisini ise, deride kan akışının artışı, terleme ve ısı kaybına neden olan periferik vazodilatasyon oluşturmak üzere hipotalamustaki termoregülasyon merkezi üzerindeki etkisi yoluyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bu santral etki olasılıkla hipotalamustaki prostaglandin sentezinin inhibisyonu sonucu oluşur.

Parasetamolün analjezik ve antipiretik özellikleri vardır fakat sadece zayıf anti-enflamatuvar özellikler gösterir. Bu durum; enflamatuvar dokuların diğer dokulara oranla daha yüksek seviyelerde hücrel peroksitler içermesi ve bu hücrel peroksidlerin paracetamolün siklooksijenaz inhibisyonunu önlemesiyle açıklanabilir.

Psödoefedrin

Doğrudan veya dolaylı semptomimetik aktivite gösteren bir üst solunum yolu dekonjestanıdır. Efedrinin stereoizomeridir, benzer etki göstermesine rağmen SSS üzerindeki etkileri ve vazopressör yan (istenmeyen) etkileri önemli ölçüde azdır. Solunum yolu mukozası üzerindeki alfa-adrenerjik reseptörler üzerinden vazokonstriksiyon yoluyla dekonjestan etki gösterir. Bronkospazmların rahatlatılması, bronş mukozasının dekonjesyonunun sağlar, solunum yollarında oluşan hiperemi, ödem ve nazal konjesyonu azaltır. Ayrıca, sinus sekresyonunun drenajı artabilir ve üstaki borusundaki tıkanıklığı giderebilir.

Psödoefedrin, sistolik kan basıncının yükseltilmesinde ve taşikardi yaratılmasında efedrinden önemli oranda daha az etkilidir ve merkezi sinir sisteminin uyarılmasında da etkisi daha düşüktür. Psödoefedrin, 4 saat süren dekonjestan etkisine 30 dakika içinde ulaşır.

Dekstrometorfan

Kuru öksürüğe (tahriş öksürüğü) karşı etkilidir.

Dekstrometorfan hidrobromür, opioid olmayan, öksürüğü santral sinir sistemindeki etkisiyle baskı altına alan (antitussif) ilaçlardandır. Etki mekanizmasını medulla oblongatada bulunan üzerindeki öksürük merkezi üzerinde gösterir ve etkisi öksürük refleksinin, santral sinir

sistemi reseptörlerinin duyarlılık eşiğini artırarak inhibisyonu şeklindedir ve ekspektoran etkisi yoktur. 10-20 mg'lık tek bir oral dekstrometorfan dozu 1 saat içinde antitussif etkisini gösterir ve etkisi en az 4 saat sürer.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Parasetamol

Emilim:

Gastrointestinal sistemden hızla emilir. Oral uygulamadan sonra 0.5-1.5 saat içinde doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşılır.

Dağılım:

Vücut sıvılarında çok hızlı bir dağılım gösterir. 0.8-1.0 l/kg'lık dağılım hacmi sayesinde ilacın dokulara dağılımının da uygun şekilde gerçekleştiği öngörülebilir. Terapötik dozlarda plazma proteinlerine bağlanma düşüktür veya daha az bağlanır.

Biyotransformasyon:

Karaciğerde metabolize olur ve esas olarak idrarla atılır. Oral uygulamayı takiben plazma yarılanma ömrü 1.5-2.5 saattir. Parasetamolün plazma proteinine bağlanması düşüktür.

Eliminasyon:

Parasetamolün %80'i 24 saat içinde elimine edilir. Eliminasyon karaciğer ve böbrek hasarı olan kişilerde gecikmelidir. Karaciğerde enzimatik transformasyondan sonrasında, parasetamol glukuronik asit ve sülfürik asit konjugatları oluşturarak karaciğer tarafından elimine edilir. İlacın % 1- %3'ü değişime uğramaksızın idrarla atılır.

Psödoefedrin

Emilim:

Oral uygulama sonrasında barsaktan emilimi hızlı ve tamdır.

Dağılım:

Hem kan-beyin hem de plasenta engellerinden geçmektedir. Psödoefedrinin görünen dağılım hacmi (Vd/F) yaklaşık 2.8 l/kg'dır

Biyotransformasyon:

Karaciğerde hemen hemen hiç biyotransformasyona uğramaz. Özellikle de monoaminooksidaz tarafından metabolizması söz konusu değildir. Bazı vakalarda %90'ı aşan oranlarda değişmeden idrarla atılır. Psödoefedrinin plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 5.5 saattir. Erkeklerde psödoefedrin çok az metabolize olur, yaklaşık %90'ı değişmeden idrarla atılır. Yaklaşık %1'i karaciğerde metabolize olur, N-demetilasyon ile norpsödoefedrine dönüşür

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü 5.6-6.0'lık bir idrar pH'sında 5-8 saat olarak ölçülürken, pH 8.0'da 9-15 saat olarak bulunmuştur.

Psödoefedrin ve metaboliti idrar ile atılır; dozun % 55 ile % 90'ı herhangi bir değişikliğe uğramadan atılır. Psödoefedrinin görünen total vücut klerensi (Cl/F) 7.5 ml/dak/kg'dır. Sabit eliminasyon hızı yaklaşık 0.13sa⁻¹'dir. İdrar asitlendiğinde psödoefedrinin idrar ile dışarı atılma hızı artar. Bunun tersine, idrar pH'ı arttıkça, idrar ile dışarı atılma hızı azalır. Böbrek yetmezliği psödoefedrinin plazma düzeylerini artıracaktır.

Zayıf bir temelde, böbrekten atılım düzeyi idrarın pH'ına bağlıdır. Düşük idrar pH'ında, tübüler geri emilim minimaldir ve idrar akış hızı ilacın klerensini etkilemez.

Yüksek pH'da (>7.0), psödoefedrin yaygın şekilde renal tübülde geri emilir ve renal klerens idrar akış hızına bağlıdır.

Dekstrometorfan

Emilim:

Biotransformasyonu çok hızlı gerçekleşir. Dekstrometorfan metabolizmasındaki bireysel farklılıklar nedeniyle, farmakokinetik değerleri oldukça değişkendir. Terapötik dozların oral kullanımı sonrasında metabolize olmamış ilacın plazma konsantrasyonu çok düşük seyrettiğinden (<0.01 mikrogram/ml), ilacın yarılanma-ömrü tam olarak ölçülemez. Levometorfana metabolizması söz konusu değildir. Ana metabolit olan dekstrometorfan, 15 dakika içinde kanda saptanabilir ve 1-2 saat sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşır. 20 mg dekstrometorfan dozunun alınmasını takiben sağlıklı gönüllülerde, uygulamadan 2,5 saat sonra C_{maks} litrede <1 mikrogramdan 8 mikrograma değişkenlik göstermiştir.

Dağılım:

Dokulardaki dağılımı hızlıdır. Plasenta engelinden geçer.

Biyotransformasyon:

Dekstrometorfan oral alımı takiben karaciğerde hızlı ve geniş ölçüde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. İnsan gönüllülerde genetik olarak kontrol edilen o-demetilasyon dekstrometorfan farmakokinetiğinin başlıca determinantıdır. Bu oksidasyon sürecinin farklı fenotipleri vardır ve bu denekler arasında oldukça değişken bir farmakokinetiğe yol açar. Ana metabolitler, dekstrometorfan ve dekstrometorfanın glukuronat ve sülfat ester formlarıdır. Bunun dışında idrarda üç metoksimorfinan ve üç hidrokسيمorfinan saptanır.

Dekstrometorfan başlıca metabolit olup antitussif etkisi de vardır.

Eliminasyon:

Yaklaşık 6.5 saatlik eliminasyon yarılanma ömrü sahip dekstrometorfan ve metabolitlerinin %85'inden fazlası idrarla atılır. Metabolize olmayan dekstrometorfan, üç demetillenmiş morfinan metabolitiyle beraber: dekstrometorfan (3-hidroksi-N-metilmorfinan olarak da bilinir.), 3-hidroksimorfinan ve 3-metoksimorfinan idrardaki konjugasyon ürünleri olarak bilinir. Değişmemiş ilaç ve antitussif özelliğe sahip metabolitler idrarla vücuttan atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

2-8 saatler arasında ortalama plazma yarılanma ömrü normal ve böbrek yetmezliği olan hastalarda aynıdır, fakat 8-24 saat arasında böbrek yetmezliğinde eliminasyon hızı azalır. Kronik renal yetmezlikte glukuronid ve sülfat konjugatlarında belirgin birikme olur. Ana bileşiğin kısıtlı rejenerasyonu ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda biriken parasetamol konjugatlarında bir miktar ekstra eliminasyon oluşabilir. Kronik böbrek

yetmezliğinde parasetamol doz aralıklarını uzatmak tavsiye edilir. Hemodiyalizde parasetamol plazma düzeyleri azalabileceğinden terapötik kan düzeylerini korumak için ilave parasetamol dozları gerekebilir.

Böbrek yetmezliği artmış psödoefedrin plazma düzeylerine yol açar.

Psödoefedrin ile böbrek yetmezliğinde yapılmış spesifik çalışma yoktur. Ancak çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin kapsüllerinin tek doz uygulamasını takiben orta şiddetli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere nazaran psödoefedrin C maks değeri 1.5 misli artmıştır. T maks değeri böbrek hastalarında değişmemiştir. Yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülere nazaran hafif ve şiddetli böbrek yetmezliğinde sırasıyla 3-12 misli artmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer hastalığı olan hastalardaki ortalama plazma yarılanma ömrü normal bireylerdekine benzerdir, fakat ciddi karaciğer yetmezliğinde önemli derecede uzar (yaklaşık % 75). Bununla beraber, yarılanma ömrünün uzamasının klinik önemi açık değildir, çünkü karaciğer hastalığı olan hastalarda ilaç birikmesi ve hepatotoksisite olduğu kanıtlanmamış ve glutatyon konjugastonu azalmamıştır. Kronik stabil karaciğer hastalığı olan 20 hastaya 13 gün günde 4 g parasetamol verilmesi karaciğer fonksiyonunda bozulmaya yol açmamıştır. Hafif karaciğer hastalarında önerilen dozlarda alındığında parasetamolün zararlı olduğu kanıtlanmamıştır. Bununla beraber, şiddetli karaciğer hastalığında, plazma parasetamol yarılanma ömrü önemli derecede uzamıştır.

Hepatik yetmezliği olan hastalarda psödoefedrin ile yapılmış spesifik çalışma yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Genç ve yaşlı sağlıklı denekler arasında farmakokinetik parametrelerde gözlenen farklılıkların klinik olarak önemli olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber serum parasetamol yarılanma ömrünün belirgin derecede arttırdığı (yaklaşık % 84) ve parasetamol klerensinin zayıf, hareketsiz ve yaşlı hastalarda sağlıklı genç kişilere nazaran azaldığını (yaklaşık % 47) düşündüren kanıtlar vardır.

Yaşlı hastalarda 60 mg psödoefedrin + 8 mg akrivastin uygulanmasını takiben psödoefedrin için görülen $t_{1/2}$ sağlıklı gönüllülerdekinin 1.4 katı olmuştur. Görülen Cl/F sağlıklı gönüllülerdekinin 0.8 katı olmuştur ve Vd/F değişmemiştir. BENICAL COLD tablet ile yaşlılarda yapılmış spesifik bir çalışma yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Çalışmalar 0-2 gün arasındaki yeni doğanlarda ve 3-10 yaş arasındaki çocuklarda parasetamol majör metabolitinin parasetamol sülfat olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerdeki ve 12 yaş ve üzeri çocuklardaki veriler, majör metabolitin glukuronid konjugatı olduğunu göstermiştir. Bununla beraber, parasetamolün genel eliminasyon hızında veya idrara geçen toplam ilaç miktarında yaşa ilişkin önemli farklılıklar yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Psödoefedrin hidroklorür

Mutajenite: Bakteri ve memelilere yapılan *in vivo* ve *in vitro* tahlillerinde psödoefedrinin genotoksik olmadığı saptanmıştır.

Karsinojenite: Psödoefedrinin karsinojenik potansiyeli olup olmadığı hakkında yeterli bilgi yoktur.

Teratojenite: Psödoefedrin, sıçanlarda 432 mg/kg/gün oral doza veya tavşanlarda 200 mg/kg/gün oral doza kadar teratojenik etki göstermemiştir.

Psödoefedrin irreversibl herhangi bir organ toksisitesine neden olmaz, teratojenik ve karsinojenik değildir. Yetişkinlerde akut doz aşımı belirgin taşikardi ve sistemik hipertansiyona yol açar. Çocuklarda ise akut doz aşımı ile hipertansiyon değil ama taşikardi bildirilmiştir.

Genel olarak bakıldığında psödoefedrin nazal dekonjestan olarak önerilen dozlarda kullanıldığında iyi tolere edilir ve güvenlidir. Ciddi doz aşımalarında bile irreversibl herhangi bir toksisite oluşturmaz.

Dekstrometorfan hidrobromür

Dekstrometorfanın büyük miktarlarda uzun süre alınmasıyla bile, santral sinir sistemi ya da herhangi diğer organ sistemlerinde irreversibl toksisitesi olduğunu gösteren bir bulgu bulunmamaktadır. Mevcut verilere göre dekstrometorfan, teratojenik, mutajenik ya da karsinojenik değildir.

Hayvanlardan elde edilen bulguların insan tedavisine uygun olduğuna dair hiçbir klinik kanıt yoktur. Dozlama ve ilaç metabolizmasındaki farklılıklar hayvanlardan elde edilen verilerin insan verilerine ekstrapolasyonunu güçleştirmektedir.

Sıçanlarda oral LD₅₀ değerinin 149 mg/kg olduğu belirtilmiştir. Sıçanlardaki akut oral toksisite semptomları ataksi, solunum zorluğu, postural değişiklikler, letarji ve lakrimasyonu içerir.

Hayvan çalışmalarında etkili öksürük baskılayıcı dozlarda ataksi, letarji veya somnolans gözlenmemiştir. Ayrıca, koyalarda düşük veya orta aralıktaki dozlarda hiçbir solunum baskılanması görülmemiştir; çok yüksek intravenöz dozlarda tavşan, kedi ve köpeklerde solunum depresyonu meydana gelir. Düşük veya orta dozlarda (kedi) bronkospazm veya siliyer aktivite inhibisyonu görülmemiştir.

Dekstrometorfanın sıçanlarda gebelikten önce ve gebelik sırasında ve tavşanlarda gebelik sırasında 50 mg/kg/gün doza kadar oral uygulaması üreme veya fetüs gelişimi üzerinde hiçbir zararlı etkide bulunmamıştır.

Ayrıca, dekstrometorfanın etkin metaboliti dekstrometorfanın iyi bir antitussif aktivite ve genel olarak ana bileşiğe kıyasla daha düşük bir toksisite profili sergilediği gösterilmiştir.

Parasetamol

Akut toksisite:

Parasetamol, kobaylar için oral uygulama sonrasında hafif toksiktir. Fare ve yeni doğmuş sıçanlarda önemli oranda daha yüksek toksisitenin nedeni, muhtemelen maddenin faredeki farklı metabolizması ve yeni doğan sıçanlarda hepatik enzim immatüritesidir. Daha yüksek dozajların köpek ve kedilere uygulanması kusmaya neden olarak bu türler için bir oral LD₅₀ değerinin belirlenmesini imkânsızlaştırmıştır.

Kronik toksisite:

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. Toksik dozajların uygulanmasını takiben test hayvanları kiloda daha yavaş bir gelişim, daha sık diürez, asidüri, dehidrasyon ve enfeksiyonlara yatkınlıkta artış göstermiştir. Otopsi sırasında abdominal organların pletorasında, bağırsak mukozasının irritasyonunda ve erkek hayvanlarda inhibe edilmiş spermatogeneziyle testiküler atrofide artış gözlenmiştir. Toksikolojik hedef organlar, 100 günlük çalışmada sıçan karaciğeri ve böbrekleridir. İnsanlar açısından, günlük dozla ilişkili olarak yaklaşık 7 ve tek dozla ilişkili 43 güvenlik faktörü, en fazla 10 günlük bir tedavi süresi için hayvan verilerinden hesaplanmıştır.

Mutajenik ve tümorojenik potansiyel:

Sıçanlarda hepatotoksik doz düzeylerinde, doğrudan DNA hasarı olarak değil hepatotoksisite/miyelotoksisitenin dolaylı bir sonucu olarak açıklanan potansiyel genotoksisite görülmüştür. Bu nedenle, bir eşik dozu varsayılabilir. 2 yıllık çalışmada, 6.000 ppm'ye kadar diyet alan erkek sıçanlarda parasetamolün karsinojenik aktivitesiyle ilgili herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Mononükleer hücre lösemisi insidansındaki artışa dayalı olarak dişi sıçanlarda bazı karsinojenik aktivite kanıtları görülmüştür. 2 yıllık çalışmada, 6.000 ppm'ye kadar alan farelerde parasetamolün karsinojenik aktivitesiyle ilgili herhangi bir kanıt bulunmamıştır.

Üreme toksisitesi:

İnsanlarda kapsamlı kullanımdan sonra embriyotoksik veya teratojenik riskte bir artış bulunmuştur. Parasetamol sıklıkla gebelik sırasında, gebeliğin seyrinde veya doğmamış bebekte herhangi bir negatif etki yaratmadan kullanılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Laktoz (inek)
- Mikrokristalin selüloz
- Sodyum nişasta glikolat
- Mısır nişastası
- Povidon K30
- Magnezyum stearat
- Hidroksipropil metilselüloz
- Etilselüloz dispersiyonu (katı madde)

- Talk
- Titanyum dioksit
- Demir oksit sarı
- Demir oksit siyah

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

BENİCAL COLD PVC/alüminyum blisterde, 20 adet film kaplı tablet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San.Ltd.Şti.
Fatih Sultan MehmetMah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye / İstanbul
Tel: 0 216 528 36 00
Faks: 0 216 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

210/78

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ